

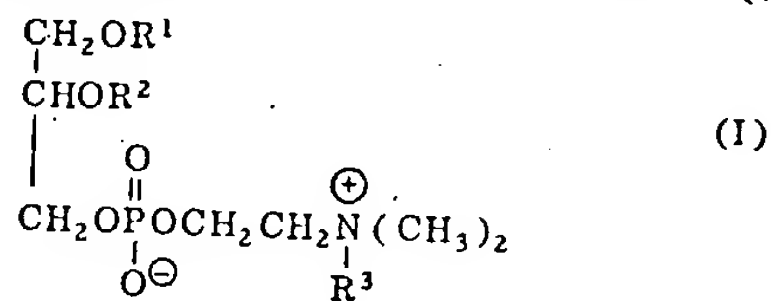
86-072294/11 B05
 TAKEDA CHEMICAL IND KK
 09.07.84-JP-142886 (30.01.86) A61k-31/68 C07f-09/10
 Anti-tumour agents - contg. 1-O-alkyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phospho
 choline and phospholipid
 C86-030951

TAKE 09.07.84
 *J6 1022-020-A

B(4-B1B, 5-B1P, 12-G7)

31

Antitumour agent contains a phospholipid and a 1-O-alkyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phosphocholine of formula (I) or its salt



R¹ = 16-18C alkyl;
 R² = acetyl or propionyl;
 R³ = H or methyl.

PHOSPHOCHOLINE

Examples of (I) are
 1-O-hexadecyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phospho(N,N-dimethyl)-

ethanolamine;
 1-O-heptadecyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phospho(N,N-dimethyl)-
 ethanolamine;
 1-O-octadecyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phospho(N,N-dimethyl)-
 ethanolamine,
 1-O-hexadecyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phosphocholine;
 1-O-heptadecyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phosphocholine;
 1-O-octadecyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phosphocholine; and
 1-O-hexadecyl-2-O-propionyl:glyceryl-3-phospho(N,N-
 dimethyl)ethanolamine.

PHOSPHOLIPID

This may be egg lecithin, soybean lecithin, phosphatidyl-
 serine, phosphatidyl-glycerol, phosphatidylinositol, diphos-
 phatidyl-glycerol, phosphatidyl-ethanolamine, distearoyl-
 phosphatidylcholine, dipalmitoyl phosphatidylethanolamine or
 dipalmitoyl phosphatidylcholine.

EXAMPLE

Dipalmitoyl phosphatidylcholine (29.4 mg), cholesterol
 (15.5 mg) and 1-O-octadecyl-2-O-acetyl:glyceryl-3-phospho-
 choline (A) (1.1 mg) were put in a tube, distilled under

J61022020-A+

© 1986 DERWENT PUBLICATIONS LTD.

128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England

US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101

Unauthorised copying of this abstract not permitted.

reduced pressure and rotation, and then dried in a high vacuum. A lipid film contg. the ingredient (A) adhered to the inner surface of the film.

A phosphoric acid buffer (pH 7.3) (8 ml) was added at 50-60°C and stirred to obtain a liposome contg. 5mM-dipalmitoyl phosphatidylcholine and 250 μ M-(A). (7ppW9EDDwgNo0/2).

J61022020-A

© 1986 DERWENT PUBLICATIONS LTD.

128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England

US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101

Unauthorised copying of this abstract not permitted.

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-22020

⑮ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月30日

A 61 K 31/685
// C 07 F 9/10

ADU

6664-4C
7327-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 抗腫瘍剤

⑰ 特 願 昭59-142886

⑱ 出 願 昭59(1984)7月9日

⑲ 発 明 者 野 島 庄 七 東京都中野区中野2丁目24番7号
⑲ 発 明 者 野 村 容 朗 高槻市東上牧3丁目9番15号
⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地
⑲ 出 願 人 野 島 庄 七 東京都中野区中野2丁目24番7号
⑲ 代 理 人 弁理士 天井 作次

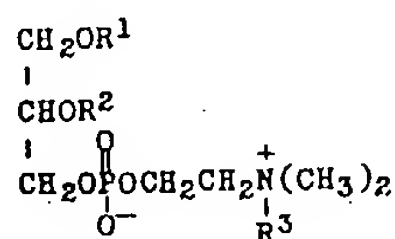
明 細 書

1. 発明の名称

抗腫瘍剤

2. 特許請求の範囲

① 式



〔式中、 R^1 は炭素数16～18のアルキル基を、 R^2 はアセチルまたはプロピオニルを示し、 R^3 は水素またはメチルを示す〕で表わされる化合物またはその塩と

② リン脂質

を含有してなる抗腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は医薬として有用な抗腫瘍剤に関する。

従来の技術

1-O-アルキル-2-O-アセチルグリセリ

ル-3-ホスホコリンおよびその類似体は弱いマクロファージ活性化作用を有することが知られている。しかし血小板活性化作用、好中球活性化作用、組織障害作用、血管透過性亢進、血圧下降作用などの強い副作用がみられその副作用のため、医薬としての使用が制約されていた。

本発明で使用するPAFおよびその類似体とは構造が異なり、生体内酵素との反応性や代謝の様式が異なる天然由来リソリン脂質については、溶血性など副作用を低減させる試みが報告されている〔特開昭56-49322号公報〕。しかしながら、この報告においては、主作用、すなわち制癌効果および免疫賦活効果に対してはほとんど影響を示さないことが言及されている〔同公報第24欄最下段～第25欄第3行〕。リソレシチンは1位アシル基が生体内で容易に酵素⁽¹⁾加水分解(失活)をうけ、その制がん作用は活性強度や持続性の点で、対応する1位アルキルエーテル化合物(本発明化合物)に著しく劣る。事実、本発明で使用するPAFと比べれば、PAFの1000

倍の濃度においてもリゾレシチンはマクロファージ活性化作用を示さない。また、*in vitro* および *in vivo* における抗腫瘍作用も PAF および PAF 類似体に比べ劣る点が注目される。また上記公報の発明において使用されるリゾリン脂質の構造は同公報第15欄第12行～第17欄第2行に記載されているとはいうものの、同公報において式(I)中、 R^1 がアルコキシ基であり、かつ R^2 がアシルオキシ基である化合物については、その化合物を用いた実施例がないだけでなく、化合物名の記載も全くない。

発明が解決しようとする問題点

1-0-アルキル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリン(PAF)およびその類似体は1-0-アシルグリセロ-3-ホスホコリン(リゾレシチン)に比べ、1) 酵素的分解および体内における代謝をうけにくい。2) 免疫賦活効果や抗腫瘍活性で著しく強力であり、持続的である。しかしながら、3) PAF およびその類似体はリゾレシチンには認められない異質の副作用を有す

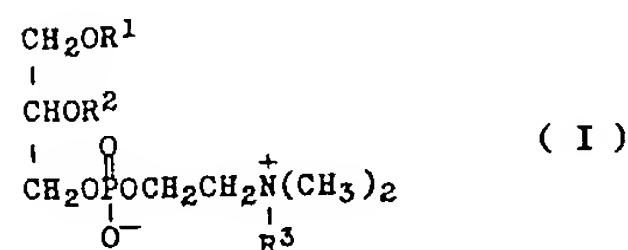
る。即ち、構造上の差にもとづき、副作用強度に若干の差を有するが、一般に強い血小板活性化作用、血圧降下作用、血管透過性亢進、生体組織障害作用を示すことが知られている。従って、本発明の対象薬物はリゾレシチンとは生化学的性質や生物学的・薬理的性質上著しい相違がある。一方、PAF およびその類似体のもつ免疫亢進や抗腫瘍作用と上記の副作用とを如何に分離するかが、実用に供する場合の不可避の、かつ重要な問題となっていた。

本発明者らは1-0-アルキル-2-0-アセチルグリセリル-3-ホスホコリンおよびその類似体について薬物療法係数の増大をめざして鋭意研究した結果、意外にも主作用を著しく増強させ、かつ副作用を顕著に減少させる組成物の調製に成功し本発明を完成した。

問題点を解決するための手段

本発明は

① 式



(式(I)中、 R^1 は炭素数16～18のアルキル基を、 R^2 はアセチルまたはプロピオニルを示し、 R^3 は水素またはメチルを示す)で表わされる化合物またはその塩と

② リン脂質

を含有してなる抗腫瘍剤を提供するものである。

上記式(I)において、 R^1 で示される炭素数16～18のアルキル基としてはたとえばヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシルがあげられ、直鎖状のアルキル基が好ましく、最も好ましくは *n*-オクタデシルがあげられる。 R^2 はアセチルまたはプロピオニルであり、とりわけアセチルが好ましい。 R^3 は水素またはメチルであり、とりわけメチルが好ましい。

化合物(I)の塩としては薬理的に許容される塩があげられ、たとえば塩酸塩、硫酸塩、燐

酸塩などの無機酸塩、たとえばシユウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩などの有機酸塩などの酸付加塩があげられる。

リン脂質としてはたとえば卵黄レシチン、大豆レシチン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジイルノシトール、ジホスファチジルグリセロール、ホスファチジルエタノールアミンなどの天然リン脂質、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンなどの合成リン脂質があげられる。上記リン脂質の中でもレシチン、ジパルミトイルホスファチジルコリンなどの1, 2-ジアシルグリセロ-3-ホスホコリンが望ましい。

本発明の抗腫瘍剤は各構成成分を単に混合したものでも、脂質小胞体(例、エマルジョン、リボソーム)の状態分散していてもよいが、脂質小胞体状態で分散している場合がより好ましく、リボソームの場合が最も好ましい。各構成成分を単に混合したものは、自体公知の混合方法を使用し

て調製することができ、脂質小胞体も通常の方法、たとえば(a) ボルテクスイング法〔A.D. Standish ら, J. Mol. Biol. 13, 238(1965)〕、(b) 超音波 (Sonication) 法〔H.O. Hauser, Biochem. Biophys. Res. Commun. 45, 1049(1971)〕、(c) プレーベジクル法〔H. Träuble ら, Neurosci. Res. Prog. Bull. 9, 373(1971)〕、(d) エタノール注入法〔J. M. H. Kremer ら, Biochemistry 16, 3932(1977)〕、(e) コール酸除去法〔E. G. Enock ら, Proc. Natl. Acad. Sci. 76, 145(1979)〕、(f) アニリング法〔R. Lawaczeck ら, Biochim. Biophys. Acta 443, 313(1976)〕、(g) 凍結融解融合 (Freeze-Thaw) 法〔M. Kasahara ら, J. Biol. Chem. 252, 7384(1977)〕、(h) W/O/W エマルジョン法〔S. Matsumoto ら, J. Colloid Interface Sci. 62, 149(1977)〕、(i) 逆相蒸発法〔F. Szoka ら, Biochim. Biophys. Acta 601, 559(1980)〕などの方法を用いて調製することができる。また、リン脂質を水性媒体中に分散させることによ

って得られた液に化合物 (I) を溶解させた後、凍結乾燥し、得られた凍結乾燥品を水性媒体中に再分散させることによって調製することもできる。凍結乾燥品の水性媒体中への再分散は凍結乾燥品に水性媒体を加え、単に振盪することにより達成できる。さらに、化合物 (I)、リン脂質および水性媒体の混合物をホモゲナイザーや乳化機など通常乳化に使用される装置を用いて分散液を調製することもできる。より微細な分散液を調製するため、超音波乳化機を用いてもよい。

上記水性媒体としてはたとえば水、生理食塩水、緩衝液 (例、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリスアミノメタン緩衝液)、糖類 (例、ブドウ糖、ソルビトール) の水溶液またはそれらの混合溶液が好適に用いられる。

リン脂質と化合物 (I) との混合割合はモル比で 1:1~100:1 程度が好ましく、さらには 2:1~30:1 が好ましい。また、必要に応じコレステロールを加えることもできる。コレステロールの使用は脂質小胞体の膜の安定化に役立ち、

リン脂質とコレステロールの混合割合は 2:1~2:3 が好ましい。分散液として使用する際には水性媒体をリン脂質および化合物 (I) に対して等量以上用いる場合が好ましい。

本発明の抗腫瘍剤の粒径は 10 μ m 以下の場合が好ましい。

化合物 (I) は文献 (例、K. Fujita ら, Tetrahedron Letters 23, 3507(1982); F. Heymans ら, Biochim. Biophys. Acta 666, 230(1981); von G. Hirth ら, Helv. Chim. Acta 65, 1059(1982); T. Muramatsu ら, Chem. Phys. Lipids 29, 121(1981); J. J. Godfroid ら, FEBS Letters 116, 161(1980)) に記載の方法またはそれらに準ずる方法によって合成することができる。

化合物 (I) を具体的に例示すると、たとえば 1-0-ヘキサデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホ (N, N-ジメチル) エタノールアミン、1-0-ヘプタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホ (N, N-ジメチル) エ

タノールアミン、1-0-オクタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホ (N, N-ジメチル) エタノールアミン、1-0-ヘキサデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリン、1-0-ヘプタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリン、1-0-オクタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリン、1-0-ヘキサデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホ (N, N-ジメチル) エタノールアミン、1-0-ヘプタデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホ (N, N-ジメチル) エタノールアミン、1-0-オクタデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホ (N, N-ジメチル) エタノールアミン、1-0-ヘキサデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホコリン、1-0-ヘプタデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホコリン、1-0-オクタデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホコリンなどの化合物があげられ、化合物 (I) の中でも 1-0-オクタデシ

ル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリンが最も好ましい。

化合物(I)はSおよびR体が存在するが、その各々またはそれらの混合物を使用してもよい。

本発明においては化合物(I)およびリン脂質のほかたとえば前述コレステロール類や、セチルホスフェート、ホスファチジン酸、ステアリンアミン、ビタミンEあるいは油脂(例、大豆油、ゴマ油、落花生油)などを適宜添加することもできる。

作用

本発明の抗癌剤においては化合物(I)の主作用(例えばマクロファージ活性化、腫瘍壊死作用などの免疫増強、制がん作用)の顕著な効果増強と副作用(血小板活性化、血圧降下、血管透過性亢進、組しき障害性)の著しい減少がみられ、担がん温血動物に対し、安全な抗癌剤として投与することができる。投与方法、投与ルート、投与量は投与対象・症状に応じて適宜選択できるが、通常化合物(I)として担がん温血動物に対する

投与量は0.1~100mg/kg(体重)程度、1日1~3回程度、経口または非経口的に投与される。非経口の投与においては注射剤などがあげられ、経口投与においては液剤などがあげられる。

実施例

実施例1

ジパルミトイルホスファチジルコリン29.4mg(40μmol)、コレステロール15.5mg(40μmol)および1-0-オクタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリン(A)1.1mg(2μmol)にクロロホルムを加え、正確に50mlとする。この溶液をチューブ(ナス型コルベン)にとり、減圧回転下で留去後、さらに高真空で乾燥する。チューブ内面には所定量の薬物(A)を含有する脂質フィルムが付着する。このものを50~60℃のリン酸緩衝液(pH 7.3*)8mlを加え、素早くVortex mixerで攪拌してリボソーム(懸濁液)を得る(このとき、ジパルミトイルホスファチジルコリンが5mM、化合物(A)が250μMの濃度である)。

(*)リン酸緩衝液

1ℓ中に食塩8g、塩化カリウム0.2g、リン酸ナトリウム($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)2.9g、リン酸カリウム(KH_2PO_4)0.2gを溶解して調製した液を使用する。

実施例2

卵黄レシチン30mg、コレステロール16mg、ならびに抗癌薬物として1-0-オクタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホ(N,N-ジメチル)エタノールアミンを3mg秤量し、クロロホルムに溶解し、30mlとする。この溶液の一定量をナス型コルベンに入れ減圧下で溶媒を留去した後、高真空下でさらに乾燥する。各コルベン内面には所定量の薬物を含む脂質フィルムが付着する。次に、0.45μmメンブランフィルターで濾過し、50℃に加熱したリン酸緩衝液食塩水を10ml加え、同じ温度を保ちながらVortex mixerで攪拌、さらに超音波ホモジナイザーで処理することにより、1-0-オクタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホ(N,N-

ジメチル)エタノールアミンのリボソーム液が得られる。

1-0-ヘキサデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリン、1-0-ヘプタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリン、1-0-オクタデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホ(N,N-ジメチル)エタノールアミンおよび1-0-オクタデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホコリンについて同様な操作を行い、各リボソーム液を得る。

発明の効果

試験例1 (マウスに対する毒性)

1-⁰オクタデシル-2-⁰アセチルグリセロ³ホスホコリン(R体)の一定量を含むリン酸緩衝液およびリボソーム液(実施例1)を各々、ICRマウス(7~9週令、体重25~30g、雄)腹腔内に注射し、24時間後における状態を観察した。結果を第1表に示す。

第 1 表

投 与 量 薬物換算値 ($\mu\text{g}/\text{マウス}$)	投 与 剤 型	
	薬物のリン酸 緩衝液	薬物のリボソ ーム液
1	生 存	...
3	死 亡	生 存
10	死 亡	生 存
100	...	生 存
300	...	死 亡

1-0-オクタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホ(N,N-ジメチル)エタノールアミンおよび1-0-オクタデシル-2-0-プロピオニルグリセロ-3-ホスホコリンに対し、上記と同様な方法でマウスに対する毒性を調べた。

結果を第2表に示す。

第 2 表

薬 物	投 与 量 (薬物換算値) ($\mu\text{g}/\text{マウス}$)	投与薬物剤型	
		薬物のリン酸 緩衝液	薬物のリボソ ーム液
1-0-オクタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホ(N,N-ジメチル)エタノールアミン(ラセミ体)	3	生 存	生 存
	10	生 存	生 存
	100	死 亡	生 存
	300	死 亡	生 存
1-0-オクタデシル-2-0-プロピルニルグリセロ-3-ホスホコリン(ラセミ体)	1	生 存	生 存
	3	死 亡	生 存
	10	死 亡	生 存
	100	...	生 存
	300	...	死 亡

試験例2 (血小板活性化作用)

モルモットから採血し、調製したPRP(Platelet Rich Plasma) 1 mlに(^{14}C)-セロトニン(Amersham, 55 mCi/mmol, 0.5 μCi)を加え、22℃で20分間インキュベートした。こ

れを3500 rpmで10分間遠心し、析出物を集め、Tris-Tyrode液(Bovine serum albumin 2.5 mg/ml, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM 含有)に懸濁し、細胞濃度を 5×10^8 cell/mlに調整した。この細胞懸濁液100 μl にあらかじめ定められた濃度に調整した薬物(1-^①オクタデシル-2-^②アセチルグリセロ^③ホスホコリン)の水溶液またはリボソーム液(ジパルミトイルホファチジルコリンおよびコレステロールの量を一定にして薬物量を変え、実施例1と同様に調製した)を10 μl を加え、室温で2分間インキュベートした。次に、1.5 Mホルムアルデヒド10 μl を加え、細胞を固定化した後、12000 Gで1分間超遠心し、得られた上清液の放射活性についてシンチレーションカウンターで放射活性を測定し、セロトニンの放出量を測定した。なお、セロトニン100%放出の標準として上記薬物の代わりに10% Triton X 100液(10 μl)を用いた。結果を第1図に示す。

第1図から明らかとなり、リボソーム液にす

ることにより薬物の血小板活性化能(副作用)は約100分の1に低下することが認められた。

試験例3 血圧降下作用

ベントバルビタール麻酔下の雄性SDラット(300~450 g)の左股動脈内に血圧測定のためのチューブを、一方、右股静脈内に薬物注入のためのチューブを挿入した。血圧は圧トランスジューサーを介してポリグラフに記録した。PAF(1-0-オクタデシル-2-0-アセチルグリセロ-3-ホスホコリン)水溶液ならびにPAFリボソーム液(調製法は実施例1にもとづく)は単回、1v投与した。次表に記載したごとくPAF水溶液投与(0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1v)により血圧は著明かつ持続的に下降した。これに対しPAF-リボソーム液(PAFとして0.3, 1, 3, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1v)投与群では血圧降下は抑制された。なお、PAFを含まないリボソーム液では血圧に無影響であった。即ち、リボソームにすることにより、PAFの副作用の1つである血圧降下作用は著しく弱まり、50 mmHg血圧が下がる用量で比

較すると約1/10に減弱することが判明した。

第3表 血圧降下作用(ΔP , mmHg)

	PAF投与量(1v, $\mu g/kg$)			
	0.3	1.0	3.0	30.0
PAF-水溶液	52 \pm 4	73 \pm 5
PAF-リボソーム液	12 \pm 4	24 \pm 7	53 \pm 3	71 \pm 3

試験例4 マクロファージ活性化作用

モルモット(Hartley, 雄)に10mlの流動パラフィンを腹腔内投与し、4日後、腹腔滲出細胞を採取した。この細胞 5×10^5 ヶずつを96穴プレートに加え、2時間静置後、生理食塩水による洗滌で非付着細胞を除去した。予め定められた量の薬物(生理食塩液またはリボソーム液)を含むEagle Minimum Essential 培地(15%非働化モルモット血清(56℃, 30分間処理で得られる)含有)をプレート上の各付着細胞に加え、炭酸ガスインキュベーター(5%炭酸ガスを含む)で37℃, 72時間培養した。各穴の細胞メジウムについて液成分を取り、残存グルコース量を定

日数を測定した。対照群(薬物無投与)の平均生存日数は13.7日、水溶液投与群で14.0日、リボソーム液投与群で>30日を示した。

試験例6 ギルコーマ180担がんマウスに対する作用

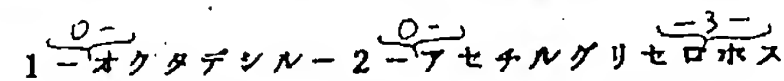
1-0-ヘキサデシル-2-0-アセチルグリセロール-3-ホスホコリンならびに1-0-オクタデシル-2-0-プロピオニルグリセロール-3-ホスホ(N, N-ジメチル)エタノールアミンについて、試験例5と同様の条件でテストした。

各群マウスの生存日数を次に示す。

薬物投与剤型	マウス平均生存日数
対照群(薬物無投与群)	14.2日
1- ⁰ ヘキサデシル-2- ⁰ アセチル グリセロール-3-ホスホコリン水溶液	13.8日
1- ⁰ オクタデシル-2- ⁰ プロピオニル グリセロール-3-ホスホ(N, N-ジメチル) エタノールアミン・水溶液	14.9日
1- ⁰ ヘキサデシル-2- ⁰ アセチル グリセロール-3-ホスホコリン・リボソーム液	>30日
1- ⁰ オクタデシル-2- ⁰ プロピオニル グリセロール-3-ホスホ(N, N-ジメチル) エタノールアミン・リボソーム液	>30日

量し、マクロファージの活性化率を次式に従って算出した。

$$\text{活性化率} = 1 - \frac{\text{テストサンプル中の残存グルコース}(\%)}{\text{対照サンプル中の残存グルコース}(\%)}$$



ホコリンについて実施した結果を第2図に示す。マクロファージ活性化のED₅₀値は薬物水溶液投与で 1.9×10^{-6} M, 薬物リボソーム投与で 5.1×10^{-9} M の値を示し、リボソームとすることにより約370倍活性化されたことを示す。

試験例5 ギルコーマ180担がんマウスに対する作用

1-0-ヘキサデシル-2-0-アセチルグリセロール-3-ホスホ(N, N-ジメチル)エタノールアミンの生理食塩水溶液またはリボソーム液(実施例2の方法で調製)をICRマウス(雄, 7~9週令, 1群5匹)に腹腔内投与した。各液の投与量はマウス当り3 μ lのPAFに相当する量を用いた。4日後、8180細胞、 1×10^5 ヶを各マウス腹腔内に移植し、各群マウスの生存

4. 図面の簡単な説明

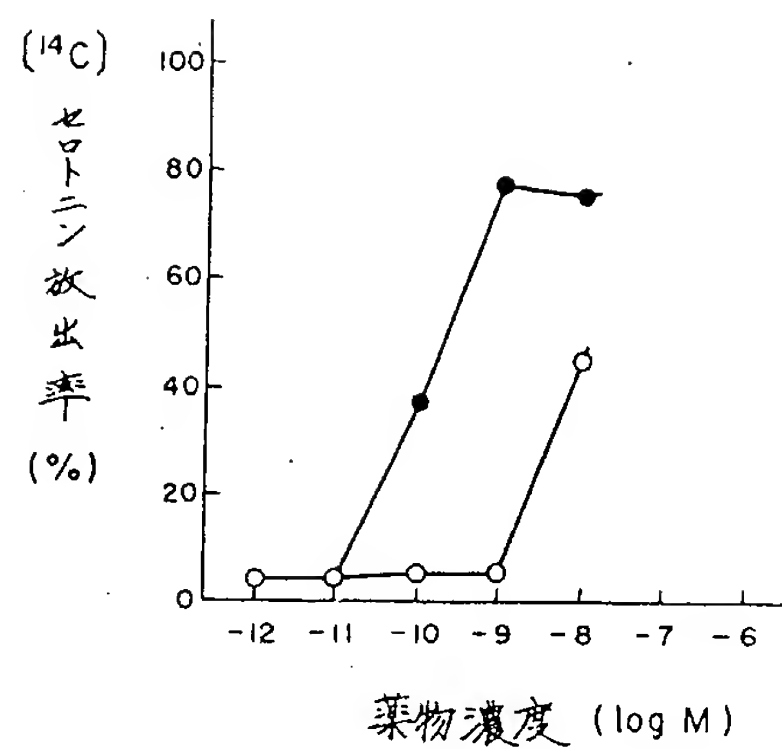
第1図はセロトニン放出率を示す。横軸は薬物濃度の対数値を、縦軸はセロトニン放出率(%)を表わし、●● および ○○ はそれぞれ薬物の水溶液およびリボソーム液での値を示す。

第2図はマクロファージ活性化率を示す。横軸は薬物濃度の対数値を、縦軸は活性化率を表わし、●● および ○○ はそれぞれ薬物の水溶液およびリボソーム液での値を示す。

代理人 井理士 天 井 作 次



第1図



第2図

